

Publication number: **JP6206830** (A)  
 Publication date: 1994-07-26  
 Inventor(s): YOKOYAMA MASAYUKI; KATAOKA KAZUNORI; OKANO MITSUO; SAKURAI YASUHISA; SETO TAKASHI; FUKUSHIMA SHIGETO; MACHIDA MEGUMI; YOKUMOTO HISAO; OKAMOTO KAZUYA; MASHIBA YOKO ±  
 Applicant(s): NIPPON KAYAKU KK; SAKURAI YASUHISA; JAPAN RES DEV CORP ±  
 Classification:  
 - international: A61K31/70; A61K31/765; A61K45/00; A61K47/34; A61K9/107; A61P35/00; C08G65/32; A61K31/74; A61K45/00; A61K47/34; A61K9/107; A61P35/00; C08G65/00; (IPC1-7): A61K31/71; A61K31/765; A61K45/00; A61K47/34; A61K9/107; C08G65/32  
 - European: A61K31/70; A61K31/765; A61K45/00; A61K47/34; A61K9/107; A61P35/00; C08G65/32; A61K31/74; A61K45/00; A61K47/34; A61K9/107; C08G65/32  
 Application number: **JP19930261126** 19931019  
 Priority number(s): **JP19930261126** 19931019; **JP19920311419** 19921027

[View INPADOC patent family](#)

[View list of citing documents](#)

Abstract of **JP 6206830** (A)

**PURPOSE:** To provide a block copolymer-medicinal agent composite improved in the solubility of the medicinal agent sparingly soluble in water, and having such high pharmacological effect as not to be found in the medicinal agent, and to provide a block copolymer to be used for the composite. **CONSTITUTION:** The composite characterized by that a block copolymer made up of (A) hydrophilic polymer structural portions and (B) hydrophobic polymer structural portions to which no medicinal agent has not been bound, bearing anthracene skeleton and/or anthraquinone skeleton in the side chain, forms micelles with the portions A as the outer nucleus and a sparingly water-soluble medicinal agent is included in the hydrophobic inner nucleus.

[Report a data error here](#)

[Translate this text](#)

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19)日本特許庁(J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-206830

(43)公開日 平成 6 年(1994) 7 月26日

|                          |       |          |     |        |
|--------------------------|-------|----------|-----|--------|
| (51)Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号   | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 I K 45/00            | A D U | 8415-4 C |     |        |
| 9/107                    | B     | 7329-4 C |     |        |
| 31/71                    |       | 8314-4 C |     |        |
| 31/765                   |       | 8314-4 C |     |        |
| 47/34                    | Z     | 7433-4 C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

|             |                    |         |   |
|-------------|--------------------|---------|---|
| (21)出願番号    | 特願平5-261126        | (71)出願人 | 000004086<br>日本化薬株式会社<br>東京都千代田区富士見 1 丁目11番 2 号 |
| (22)出願日     | 平成 5 年(1993)10月19日 | (71)出願人 | 591265312<br>桜井 靖久<br>東京都杉並区永福 3-17-6           |
| (31)優先権主張番号 | 特願平4-311419        | (71)出願人 | 390014535<br>新技術事業団<br>埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号    |
| (32)優先日     | 平 4 (1992)10月27日   | (72)発明者 | 横山 昌幸<br>千葉県松戸市新松戸 3-170、M B S ハイ<br>ッ B-201    |
| (33)優先権主張国  | 日本 (J P)           | (74)代理人 | 弁理士 川口 義雄 (外 2 名)<br>最終頁に続く                     |

(54)【発明の名称】 ブロック共重合体-薬剤複合体及び高分子ブロック共重合体

(57)【要約】

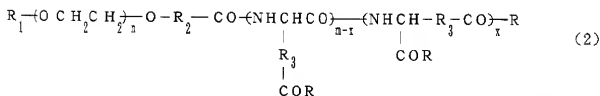
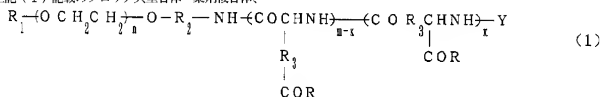
【目的】 水に難溶性の溶解性を高め、かつその薬剤にはない高い薬理効果を有するブロック共重合体-薬剤複合体及びそれに用いる高分子ブロック共重合体を得ること。

【構成】 親水性高分子構造部分と薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び／又はアントラキノ骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体が親水性高分子構造部分を外核としたミセルを形成し、疎水性の内核に水に難溶性の薬剤を含有することと特徴とするブロック共重合体-薬剤複合体。

【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来の被

水性薬剤の持つ欠点を解決するために鋭意検討した。その結果、親水性高分子構造部分とある種の疎水性高分子構造部分とを有するミセル形成性高分子ブロック共重合体の内核に疎水性のアントラサイクリン系の抗癌剤等を含有させたブロック共重合体-薬剤複合体が、薬剤を水溶性にするのみならず、その薬理効果を飛躍的に向上させることを見だし本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明は、(1) 親水性高分子構造部分と、薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び／又はアントラキノ骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体が親水性高分子構造部分を外核としたミセルを形成し、疎水性の内核に水に難溶性の薬剤を含有することとを特徴とするブロック共重合体-薬剤複合体、(2) 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、上記(1)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、



【0007】(式中、 $\text{R}_1$  は低級アルキル基又は水素を表し、 $\text{R}_2$  は結合基を表し、 $\text{R}_3$  はメチレン基又はエチレン基を表し、 $\text{Y}$  は水素又は保護基を表し、 $\text{R}$  はそれぞれ独立して水酸基あるいはアントラセン骨格又はアントラキノ骨格を有する置換基を表すが、 $\text{R}$  の少なくとも1つは該置換基を表し、 $n$  は5～1,000、 $m$  は2～300、 $x$  は0～300の整数を示すが、 $x$  は $m$  より大きくないものとする。) (8)  $\text{Y}$  が $-\text{COR}_4$  ( $\text{R}_4$  はメチル基、エチル基等の低級アルキル基あるいはフェニル基等の芳香族炭化水素基を表す)である上記

(7)のブロック共重合体-薬剤複合体、(9) 親水性高分子構造部分と、薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び／又はアントラキノ骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体、(10) 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、上記(9)記載の高分子ブロック共重合体、(11) 上記(7)の式(1)又は(2)で表される高分子ブロック共重合体又はこれらの塩、(12) 上記(7)の式(1)で表され、 $\text{Y}$  が $-\text{COR}_4$  ( $\text{R}_4$  は低級アルキル基あるいは芳香族炭化水素基を表す)である高分子ブロック共重合体又はその塩、に関する。

(3) 疎水性高分子構造部分がポリアミノ酸又はその塩構造でその側鎖部分にアントラセン骨格及び／又はアントラキノ骨格を有する、上記(1)又は(2)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(4) 薬剤が抗癌剤である上記(1)、(2)又は(3)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(5) 薬剤がアンスラサイクリン系抗癌剤である上記(1)、(2)又は(3)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(6) 薬剤がアドリアマイシンである上記(1)、(2)又は(3)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(7) ミセル形成性高分子ブロック共重合体が下記式(1)、(2)又はこれらの塩の構造を有する上記(1)、(4)、(5)又は(6)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、

【0006】

【化2】

【0008】本発明の複合体は、高い薬理効果を持ち水溶性である。

【0009】以下、本発明について詳細に説明する。

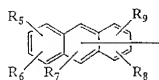
【0010】本発明における親水性高分子構造部分の構造としては、例えばポリエチレングリコール、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キトサン等の構造があげられるが、親水性高分子構造であれば特に限定されない。特に好ましい構造は、ポリエチレングリコール構造である。

【0011】疎水性高分子構造部分としては、例えばポリアミノ酸(ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸等)、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリマレイン酸等の高分子カルボン酸の側鎖にアントラセン骨格及び／又はアントラキノ骨格を有する構造又はその塩(ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩等)構造があげられる。

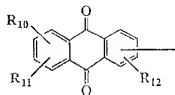
【0012】例えば、式(1)を例にとって説明すると、アントラセン骨格又はアントラキノ骨格を有する置換基 $\text{R}$ としては、

【0013】

【化3】



又、



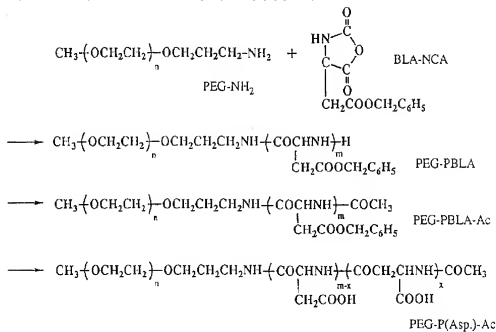
6

12

3

2

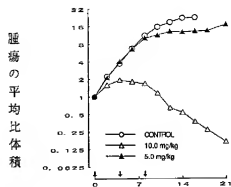




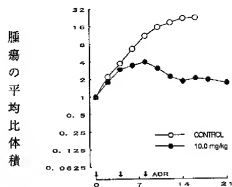
The diagram illustrates a 1000 m long river section. It is divided into 100 m segments. The first 500 m are labeled 'mg' (milligrams) and the next 500 m are labeled 'kg' (kilograms). The diagram shows various symbols (dots, lines, triangles) representing different types of pollution or sampling points along the river.



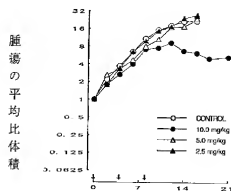
| on 26に対する抗癌活性 |     |
|---------------|-----|
| 腫瘍消失マウス       |     |
| 10            | 1/3 |
|               | 0/3 |
|               | 0/3 |



複合投与開始後の日数（日）



薬剤投与開始後の日数（日）



薬剤投与開始後の日数（日）

